

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-60594

(43)公開日 平成11年(1999)3月2日

(51)Int.Cl.⁶
C 07 J 41/00
A 61 K 9/00
31/56

識別記号
C 07 J 41/00
A 61 K 9/00
31/56
A E D

F I
C 07 J 41/00
A 61 K 9/00
31/56
V
A E D

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 21 頁)

(21)出願番号

特願平9-227895

(22)出願日

平成9年(1997)8月25日

(71)出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72)発明者 岡田 純一

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74)代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

(54)【発明の名称】胆汁酸誘導体

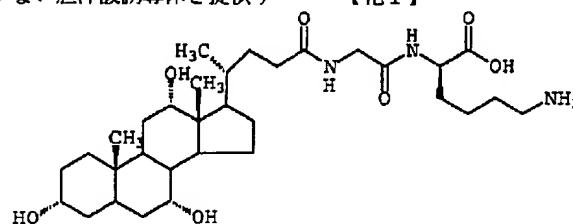
(57)【要約】

【課題】本発明は、酸性pH領域において極めて溶解性
が高く、かつ粘膜障害性の少ない胆汁酸誘導体を提供す

る。

【解決手段】式

【化1】



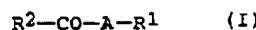
を有する胆汁酸誘導体。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

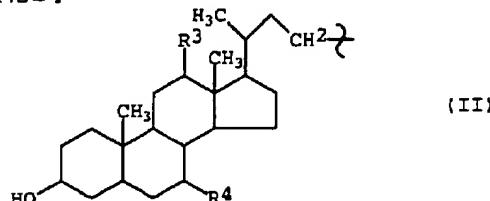
【化1】



[上記式中、 R^1 は、塩基性アミノ酸残基（但し、該基は塩基性アミノ酸残基中の窒素原子を介してAと結合する。）を示し、

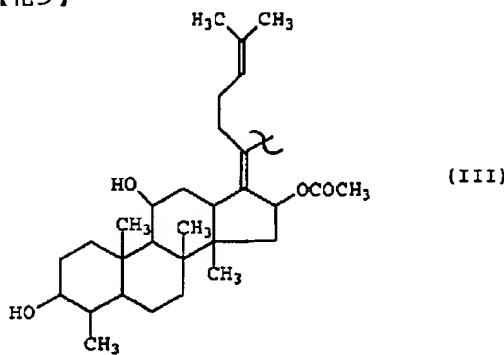
R^2 は、一般式

【化2】



(上記式中、 R^3 および R^4 は、同一または異なって、水素原子または水酸基を示す。) または式

【化3】



を有する基を示し、

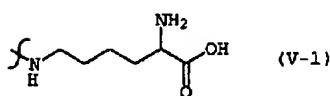
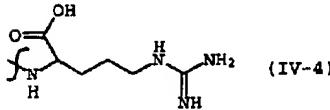
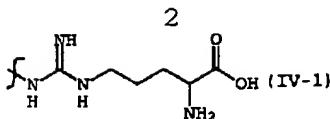
Aは、単結合または式 $-NH-CH_2-CO-$ を有する基を示す。] を有する胆汁酸誘導体。

【請求項2】請求項1において、 R^1 が、アルギニン残基、リジン残基またはヒドロキシリジン残基である胆汁酸誘導体。

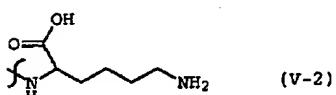
【請求項3】請求項1において、 R^1 が、式

【化4】

10



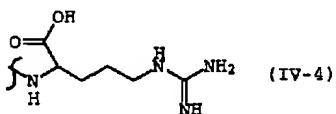
または



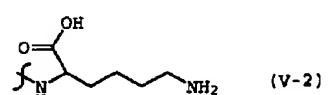
を有する基である胆汁酸誘導体。

【請求項4】請求項1において、 R^1 が、式

【化5】



または

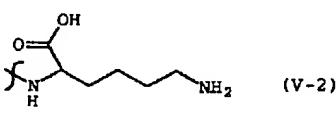


30

を有する基である胆汁酸誘導体。

【請求項5】請求項1において、 R^1 が、式

【化6】



を有する基である胆汁酸誘導体。

【請求項6】請求項1乃至5から選択されるいづれか1

40 項において、 R^2 が、一般式 (II) を有する基である胆汁酸誘導体。

【請求項7】請求項1乃至6から選択されるいづれか1項において、 R^3 および R^4 が、水酸基である胆汁酸誘導体。

【請求項8】請求項1乃至7から選択されるいづれか1項において、Aが、式 $-NH-CH_2-CO-$ を有する基である胆汁酸誘導体。

【請求項9】2-アミノ-5-(N'-(4-(3,

7, 12-トリヒドロキシ-10, 13-ジメチルヘキ

50 サデカヒドロシクロペンタ [a] フェナンスレン-17

3

ーイル) ベンタノイル] グアニジノ) ベンタン酸、
 2-アミノ-5-[N'-([4-(3,7,12-ト
 リヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロ
 シクロペント [a] フェナンスレン-17-イル) ベン
 タノイルアミノ] アセチル) グアニジノ) ベンタン酸、
 5-グアニジノ-2-[4-(3,7,12-トリヒド
 ロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロ
 ペント [a] フェナンスレン-17-イル) ベンタノイ
 ルアミノ] ベンタン酸、
 5-グアニジノ-2-[4-(3,7,12-トリヒ
 ドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロ
 ペント [a] フェナンスレン-17-イル) ベンタノ
 イルアミノ] アセチルアミノ] ベンタン酸、
 2-アミノ-6-[4-(3,7,12-トリヒドロキ
 シ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペ
 ンタ [a] フェナンスレン-17-イル) ベンタノイルア
 ミノ] ヘキサン酸、
 2-アミノ-6-[4-(3,7,12-トリヒドロ
 キシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペ
 ンタ [a] フェナンスレン-17-イル) ベンタノイル
 アミノ] アセチルアミノ] ヘキサン酸、
 6-アミノ-2-[4-(3,7,12-トリヒドロキ
 シ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペ
 ンタ [a] フェナンスレン-17-イル) ベンタノイルア
 ミノ] ヘキサン酸、
 6-アミノ-2-[4-(3,7,12-トリヒドロ
 キシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペ
 ンタ [a] フェナンスレン-17-イル) ベンタノイル
 アミノ] アセチルアミノ] ヘキサン酸、または
 2-[2-(16-アセトキシ-3,11-ジヒドロキ
 シ-4,8,10,14-テトラメチルヘキサデカヒド
 ロシクロペント [a] フェナンスレン-17-イリデ
 ン)-6-メチル-5-ヘプテノイルアミノ]-6-ア
 ミノヘキサン酸

である請求項1に記載された胆汁酸誘導体。

【請求項10】請求項1乃至9から選択されるいづれか
 1項に記載された胆汁酸誘導体を含有する経鼻吸収促進
 剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、酸性pH領域にお
 いて極めて溶解性が高く、かつ粘膜障害性の少ない胆汁
 酸誘導体またはそれらを含有する経鼻吸収促進剤に関する。

【0002】

【従来の技術】現在、多くの生理活性ペプチドが、バイ
 オテクノロジーの発達により大量に入手でき、糖尿病、
 骨粗鬆症等の様々な疾病に対する治療薬として知られて
 いる〔アドバンス・ドラッグ・デリバリー・レビュ
 ス、第10巻、第247頁、1993年：Adv. Drug. D 50

4

elivery Rev., 10, 247 (1993)等〕。これらの生理活
 性ペプチドは、消化管において分解されやすく加えて吸
 収性が低いため、経口投与することは困難である。他の
 投与方法として、例えば、経鼻投与が一般的に簡便であ
 り、多くの生理活性ペプチドにおいて好適であると考え
 られている。しかしながら、鼻腔粘膜における生理活性
 ペプチドの吸収性が低いため、経鼻投与する場合には、
 一般的に吸収促進剤の添加が必要とされている。

【0003】従来の吸収促進剤の多くは、粘膜障害性と
 いう欠点を有していることが知られており〔インターナ
 ショナル・ジャーナル・オブ・ファーマシューティク
 ス、第9巻、第173頁、1981年：Int. J. Phar
 m., 9, 173 (1981) 等〕、粘膜障害性を有さない経鼻吸
 収促進剤としては、コール酸、グリココール酸、デオキ
 シコール酸、リトコール酸、ケノデオキシコール酸、グ
 リコケノデオキシコール酸、ウルソデオキシコール酸、
 フシジン酸等の胆汁酸またはそれらの誘導体が知られて
 いる〔ファーマシューティカル・リサーチ、第12巻、
 第1151頁、1995年：Pharm. Res., 12, 1151 (1
 995)〕。しかしながら、上記胆汁酸またはそれらの誘導
 体は、全て酸性物質であるため、pH 4.5以下の酸性
 pH領域における溶解性が極めて低いという欠点を有し
 ている。

【0004】生理活性ペプチドの中には、ヒトカルシト
 ニンのように酸性pH領域においてのみ安定であるもの
 もあり、それらを経鼻投与する際に、吸収促進剤として
 上記胆汁酸またはそれらの誘導体を配合することは極め
 て困難であった。酸性pH領域において溶解性を有する
 吸収促進剤としては、例えば、ジメチル-β-シクロデ

キストリン、リゾフォスファチジルコリンが知られている
 が、ジメチル-β-シクロデキストリンおよびリゾフ
 ォスファチジルコリンは、粘膜上の纖毛運動の阻害およ
 び粘膜上皮細胞の脱落等の、粘膜障害性を有する〔ジャ
 ーナル・オブ・ファーマシューティカル・サイエンシ
 ズ、第86巻、第147頁、1997年：J. Pharm. Sc
 i., 86, 147 (1997)〕。このような背景から、臨床上、
 酸性pH領域において溶解性が極めて高く、かつ粘膜障
 害性が少ないとする両性質を有する経鼻吸収促進剤の開
 発が望まれていた。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、長年に
 亘り、一連の胆汁酸誘導体の合成とそれらの作用につい
 て検討してきた。その結果、特異な構造を有する胆汁酸
 誘導体が、酸性pH領域において極めて溶解性が高く、
 かつ粘膜障害性の少ない、経鼻吸収促進剤として有用で
 あることを見い出し、本発明を完成するに至った。

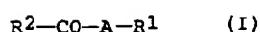
【0006】

【発明を解決するための手段】本発明の胆汁酸誘導体
 は、一般式

【0007】

5

【化7】

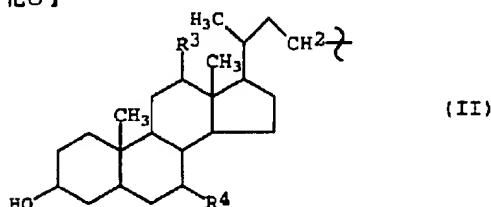


[0008] を有する。

【0009】上記式中、R¹ は、塩基性アミノ酸残基
(但し、該基は塩基性アミノ酸残基中の窒素原子を介してAと結合する。)を示し、R² は、一般式

【0010】

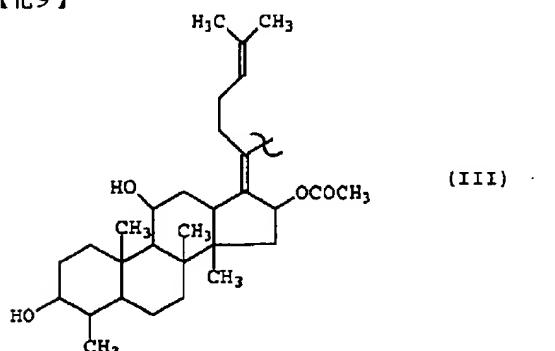
【化8】



【0011】(上記式中、 R^3 および R^4 は、同一または異なるて、水素原子または水酸基を示す。) または式

【0012】

[49]



10

* 【0013】を有する基を示し、Aは、単結合または式
 $-NHCH_2CO-$ を有する基を示す。

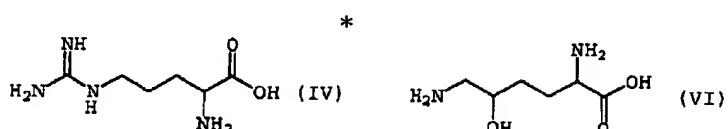
【0014】上記に於て、R¹ の定義に於ける「塩基性アミノ酸残基」の塩基性アミノ酸とは、下記アルギニン(IV)、リジン(V)、ヒドロキシリジン(VI)またはヒスチジン(VII)を示す。

[0015]

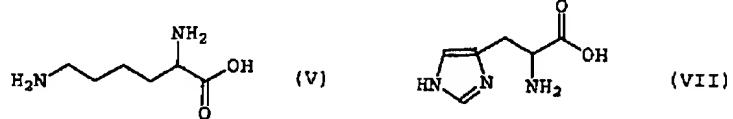
【化10】

10

20



*



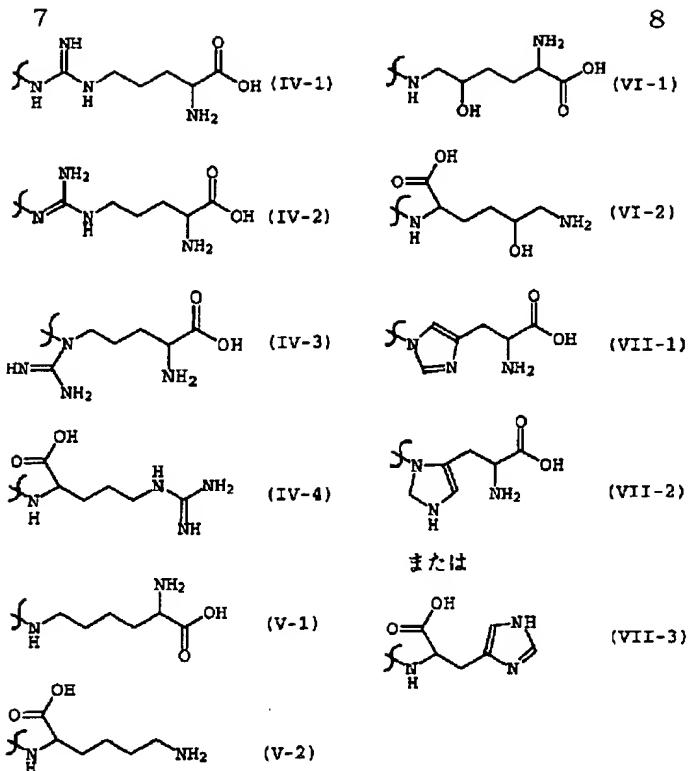
【0016】塩基性アミノ酸残基とは、上記塩基性アミノ酸(IV)乃至(VII)中の窒素原子を介してAと結合する基であり、そのような塩基性アミノ酸残基としては、下記式(IV-1)～(IV-4) (V-

※1)、(V-2)、(VI-1)、(VI-2)または
0 (VII-1)-(VII-3)を有する基

〔0017〕

【化11】

※ [化11]



【0018】であり、好適には、アルギニン残基、リジン残基またはヒドロキシリジン残基であり、更に好適には、式(IV-1)、(IV-4)、(V-1)または(V-2)を有する基であり、より好適には、式(IV-4)または(V-2)を有する基であり、特に好適には、式(V-2)を有する基である。

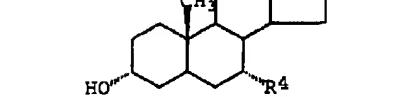
【0019】本発明の化合物(I)は、いずれもD体またはL体が存在するが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、光学分割された原料化合物を用いて合成するか、或は所望により通常の光学分割法または分離法を用いて光学分割することができる。

【0020】本発明の化合物(I)は、分子内に不斉炭素原子を有し、R²配位、S配位である立体異性体が存在するが、その各々、或はそれらの任意の割合の化合物のいずれも本発明に包含される。そのような立体異性体は、光学分割された原料化合物を用いて化合物(I)を合成するか或は合成した化合物(I)を所望により通常の光学分割法または分離法を用いて光学分割することができる。

【0021】本発明の化合物(I)において、R²は、好適には、一般式

【0022】

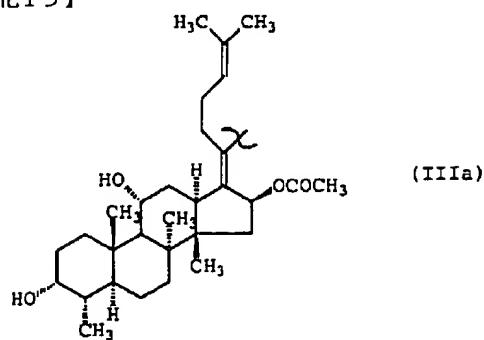
【化12】



【0023】[上記式中、R³およびR⁴は、前述したものと同意義を示す。]または式

【0024】

【化13】



【0025】を有する基である。

【0026】本発明の化合物(I)において、好適な化合物としては、(1)R¹が、アルギニン残基、リジン残基またはヒドロキシリジン残基である化合物、(2)R¹が、式(IV-1)、(IV-4)、(V-1)または(V-2)を有する基である化合物、(3)R¹が、式(IV-4)または(V-2)を有する基である

50

化合物、(4) R^1 が、式(V-2)を有する基である化合物、(5) R^2 が、一般式(I I)を有する基である化合物、(6) R^3 および R^4 が、水酸基である化合物、(7) Aが、式- $NHCH_2CO-$ を有する基である化合物を挙げることができ、 R^1 においては、

(1)、(2)、(3)、(4)の順で好適な順位が上がる。

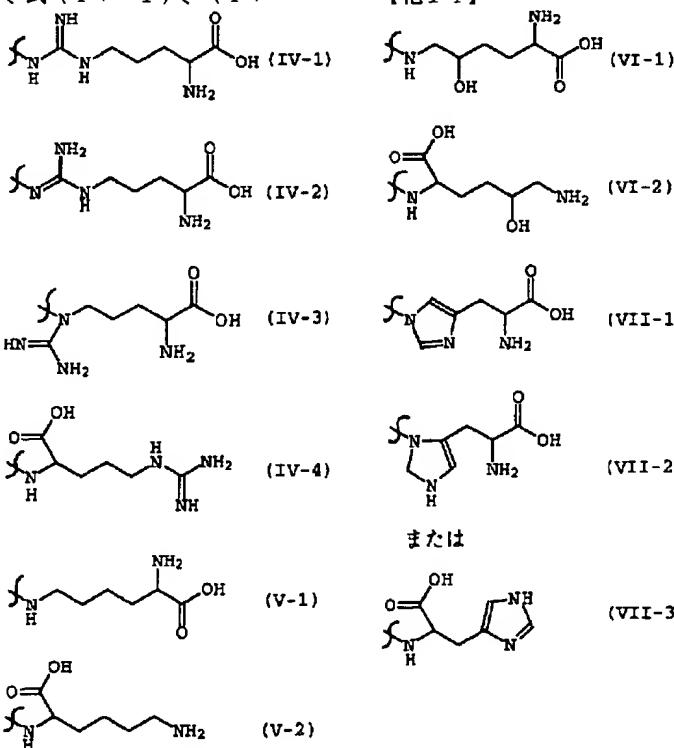
【0027】また、(1)～(4)、(5)、(6)および(7)から成る群より2乃至4選択し、それらを任意に組み合わせたものも好適であり、例えば、以下のものを挙げることができる。(8) R^1 が、式(IV-1)、(IV-4)、(V-1)または(V-2)を有する基であり、 R^2 が、一般式(I I)を有する基である化合物、(9) R^1 が、式(IV-1)、(IV-*

*4)、(V-1)または(V-2)を有する基であり、 R^2 が、一般式(I I)を有する基であり、 R^3 および R^4 が、水酸基である化合物、(10) R^1 が、式(IV-4)または(V-2)を有する基であり、 R^2 が、一般式(I I)を有する基であり、 R^3 および R^4 が、水酸基であり、Aが、式- $NHCH_2CO-$ を有する基である化合物。

【0028】本発明の化合物として、表1および表2に記載する化合物を挙げることができる。但し、表中において、 R^1 は、下記式(IV-1)～(IV-4)、(V-1)、(V-2)、(VI-1)～(VI-3)または(VII-1)～(VII-3)を有する基

【0029】

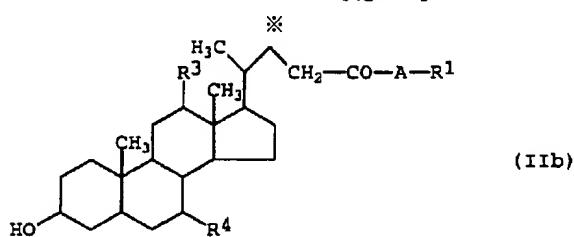
【化14】



【0030】を示し、Single bond は、単結合を示す。

【0031】

【表1】



※【0032】

【化15】

【0033】

Cpd.No.	R^1	R^3	R^4	A
1-1	IV-1	H	H	Single bond

1 1

1-2	IV-1	H	OH	Single bond
1-3	IV-1	H	H	-NHCH ₂ CO-
1-4	IV-1	H	OH	-NHCH ₂ CO-
1-5	IV-1	OH	H	Single bond
1-6	IV-1	OH	OH	Single bond
1-7	IV-1	OH	H	-NHCH ₂ CO-
1-8	IV-1	OH	OH	-NHCH ₂ CO-
1-9	IV-2	H	H	Single bond
1-10	IV-2	H	OH	Single bond
1-11	IV-2	H	H	-NHCH ₂ CO-
1-12	IV-2	H	OH	-NHCH ₂ CO-
1-13	IV-2	OH	H	Single bond
1-14	IV-2	OH	OH	Single bond
1-15	IV-2	OH	H	-NHCH ₂ CO-
1-16	IV-2	OH	OH	-NHCH ₂ CO-
1-17	IV-3	H	H	Single bond
1-18	IV-3	H	OH	Single bond
1-19	IV-3	H	H	-NHCH ₂ CO-
1-20	IV-3	H	OH	-NHCH ₂ CO-
1-21	IV-3	OH	H	Single bond
1-22	IV-3	OH	OH	Single bond
1-23	IV-3	OH	H	-NHCH ₂ CO-
1-24	IV-3	OH	OH	-NHCH ₂ CO-
1-25	IV-4	H	H	Single bond
1-26	IV-4	H	OH	Single bond
1-27	IV-4	H	H	-NHCH ₂ CO-
1-28	IV-4	H	OH	-NHCH ₂ CO-
1-29	IV-4	OH	H	Single bond
1-30	IV-4	OH	OH	Single bond
1-31	IV-4	OH	H	-NHCH ₂ CO-
1-32	IV-4	OH	OH	-NHCH ₂ CO-
1-33	V-1	H	H	Single bond
1-34	V-1	H	OH	Single bond
1-35	V-1	H	H	-NHCH ₂ CO-
1-36	V-1	H	OH	-NHCH ₂ CO-
1-37	V-1	OH	H	Single bond
1-38	V-1	OH	OH	Single bond
1-39	V-1	OH	H	-NHCH ₂ CO-
1-40	V-1	OH	OH	-NHCH ₂ CO-
1-41	V-2	H	H	Single bond
1-42	V-2	H	OH	Single bond
1-43	V-2	H	H	-NHCH ₂ CO-
1-44	V-2	H	OH	-NHCH ₂ CO-
1-45	V-2	OH	H	Single bond
1-46	V-2	OH	OH	Single bond
1-47	V-2	OH	H	-NHCH ₂ CO-
1-48	V-2	OH	OH	-NHCH ₂ CO-
1-49	VI-1	H	H	Single bond
1-50	VI-1	H	OH	Single bond
1-51	VI-1	H	H	-NHCH ₂ CO-

13

1-52	VI-1	H	OH	-NHCH ₂ CO-
1-53	VI-1	OH	H	Single bond
1-54	VI-1	OH	OH	Single bond
1-55	VI-1	OH	H	-NHCH ₂ CO-
1-56	VI-1	OH	OH	-NHCH ₂ CO-
1-57	VI-2	H	H	Single bond
1-58	VI-2	H	OH	Single bond
1-59	VI-2	H	H	-NHCH ₂ CO-
1-60	VI-2	H	OH	-NHCH ₂ CO-
1-61	VI-2	OH	H	Single bond
1-62	VI-2	OH	OH	Single bond
1-63	VI-2	OH	H	-NHCH ₂ CO-
1-64	VI-2	OH	OH	-NHCH ₂ CO-
1-65	VII-1	H	H	Single bond
1-66	VII-1	H	OH	Single bond
1-67	VII-1	H	H	-NHCH ₂ CO-
1-68	VII-1	H	OH	-NHCH ₂ CO-
1-69	VII-1	OH	H	Single bond
1-70	VII-1	OH	OH	Single bond
1-71	VII-1	OH	H	-NHCH ₂ CO-
1-72	VII-1	OH	OH	-NHCH ₂ CO-
1-73	VII-2	H	H	Single bond
1-74	VII-2	H	OH	Single bond
1-75	VII-2	H	H	-NHCH ₂ CO-
1-76	VII-2	H	OH	-NHCH ₂ CO-
1-77	VII-2	OH	H	Single bond
1-78	VII-2	OH	OH	Single bond
1-79	VII-2	OH	H	-NHCH ₂ CO-
1-80	VII-2	OH	OH	-NHCH ₂ CO-
1-81	VII-2	H	H	Single bond
1-82	VII-3	H	OH	Single bond
1-83	VII-3	H	H	-NHCH ₂ CO-
1-84	VII-3	H	OH	-NHCH ₂ CO-
1-85	VII-3	OH	H	Single bond
1-86	VII-3	OH	OH	Single bond
1-87	VII-3	OH	H	-NHCH ₂ CO-
1-88	VII-3	OH	OH	-NHCH ₂ CO-

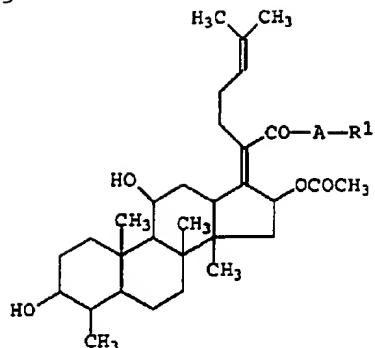
【0034】

【表2】

【0035】

【化16】

15



16

(IIIb)

【0036】

Cpd. No.	R ¹	A
2-1	IV-1	Single bond
2-2	IV-1	-NHCH ₂ CO-
2-3	IV-2	Single bond
2-4	IV-2	-NHCH ₂ CO-
2-5	IV-3	Single bond
2-6	IV-3	-NHCH ₂ CO-
2-7	IV-4	Single bond
2-8	IV-4	-NHCH ₂ CO-
2-9	V-1	Single bond
2-10	V-1	-NHCH ₂ CO-
2-11	V-2	Single bond
2-12	V-2	-NHCH ₂ CO-
2-13	VI-1	Single bond
2-14	VI-1	-NHCH ₂ CO-
2-15	VI-2	Single bond
2-16	VI-2	-NHCH ₂ CO-
2-17	VII-1	Single bond
2-18	VII-1	-NHCH ₂ CO-
2-19	VII-2	Single bond
2-20	VII-2	-NHCH ₂ CO-
2-21	VII-3	Single bond
2-22	VII-3	-NHCH ₂ CO-

【0037】上記表1および表2において、好適には、化合物番号1-6:2-アミノ-5-(N'-[4-(3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)ペンタノイル]グアニジノ)ペンタン酸、

化合物番号1-8:2-アミノ-5-(N'-(4-(3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)ペンタノイルアミノ)アセチル)グアニジノ)ペンタン酸、

化合物番号1-30:5-グアニジノ-2-[4-(3,

* (3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)ペンタノイルアミノ]ペンタン酸、

化合物番号1-32:5-グアニジノ-2-[4-(3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)ペンタノイルアミノ]アセチルアミノ]ペンタン酸、

化合物番号1-38:2-アミノ-6-[4-(3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキ

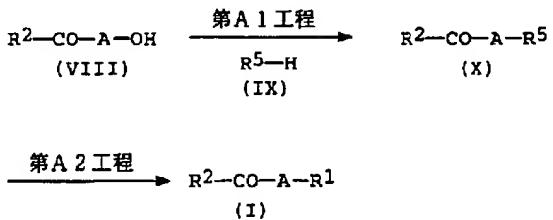
サデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)ペンタノイルアミノ]ヘキサン酸、

*50 -イル)ペンタノイルアミノ]ヘキサン酸、

17

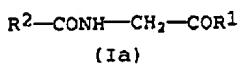
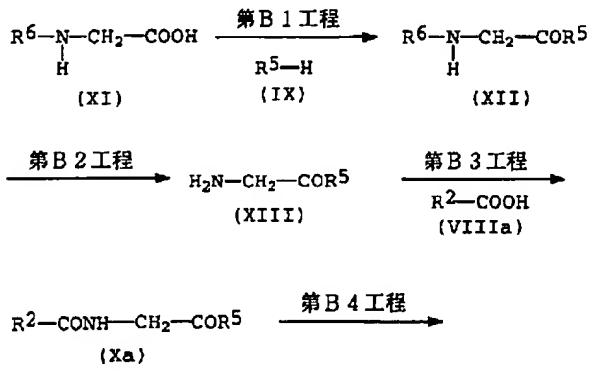
化合物番号1-40: 2-アミノ-6-{[4-(3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)ペントノイルアミノ]アセチルアミノ}ヘキサン酸、
 化合物番号1-46: 6-アミノ-2-[4-(3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)ペントノイルアミノ]ヘキサン酸、
 化合物番号1-48: 6-アミノ-2-{[4-(3,7,12-トリヒドロキシ-10,13-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)ペントノイルアミノ]アセチルアミノ}ヘキサン酸*

A法



【0040】

B法



【0041】上記式中、R¹、R² および A は前述したものと同意義を示し、R⁶ は、保護された塩基性アミノ酸残基（塩基性アミノ酸残基中のカルボキシ基および、A と結合する窒素原子以外のアミノ基またはイミノ基が保護されている他、前述した塩基性アミノ酸残基と同意義を示す。）を示し、R⁵ は、アミノ基の保護基（R⁵ の定義に於ける塩基性アミノ酸残基中のカルボキシ基、アミノ基およびイミノ基の保護基の除去方法とは異なるたた除法を用いるアミノ基の保護基を示す。）を示す。

【0042】カルボキシ基の保護基は、有機合成化学の★50

* ン酸、または

化合物番号2-11: 2-[2-(16-アセトキシ-3,11-ジヒドロキシ-4,8,10,14-テトラメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イリデン)-6-メチル-5-ヘプテノイルアミノ]-6-アミノヘキサン酸の化合物を挙げることができる。

【0038】

【発明の実施の形態】本発明の一般式（I）を有する化合物は、以下に示す方法に従って容易に製造できる。

【0039】

【化17】

40★分野で使用されるカルボキシ基の保護基であれば特に限定されないが、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、2-メチルプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチルのようなC₁ - C₆ アルキル基；フルオロメチル、ク

19

ロロメチル、プロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブロモメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリブロモメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-フルオロエチル、2-ブロモエチル、2-クロロエチル、2-ヨードエチル、2, 2-ジフルオロエチル、2, 2-ジクロロエチル、2, 2-ジブロモエチル、3-クロロブロビル、4-フルオロブチル、6-ヨードヘキシルのような、弗素原子、臭素原子、塩素原子および沃素原子から成る群から選択された1乃至3個のハロゲン原子で置換されたC₁ - C₆ アルキル基；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、n-アプロボキシメチル、イソプロボキシメチル、n-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、s-ブトキシメチル、t-ブトキシメチル、n-ベンチルオキシメチル、n-ヘキシルオキシメチルのようなC₂ - C₇ アルコキシメチル基；フェニル、インデニル、ナフチルのようなC₆ - C₁₀ アリール基；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロビル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチル、4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベンジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-ニトロベンジル、3-ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-フルオロベンジル、4-クロロベンジル、4-ブロモベンジル、4-シアノベンジル、4-シアノベンジルジフェニルメチル、ビス(2-ニトロフェニル)メチル、ビペロニルのような、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ニトロ、ハロゲン若しくはシアノで置換されてもよい1乃至3個のC₆ - C₁₀ アリールで置換されたC₁ - C₆ アルキル基；4-ビコリル基であり、好適には、C₁ - C₆ アルキル基またはC₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ニトロ、ハロゲン若しくはシアノで置換されてもよい1乃至3個のC₆ - C₁₀ アリールで置換されたC₁ - C₆ アルキル基であり、特に好適には、メチル基、エチル基またはベンジル基である。

【0043】アミノ基またはイミノ基の保護基は、有機合成化学の分野で使用されるアミノ基またはイミノ基の保護基であれば特に限定されないが、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ビバロイル、バレリル、イソバレリル、ヘキサノイル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、3-フルオロプロピオニル、4, 4-ジクロロブチリル、メトキシアセチル、ブトキシアセチル、エトキシプロピオニルまたはプロポキシブチリルのような、ハロゲン若しくはC₁ - C₆ アルコキシで置換されてもよいC₁ - C₇ アルカノイル基；メトキカルボニル、エトキカルボニル、

20

ボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカルボニル、クロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル、2-フルオロプロポキシカルボニル、2-ブロモ-t-ブトキシカルボニル、2, 2-ジブロモ-t-ブトキシカルボニル、トリエチルシリルメトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、4-トリプロピルシリルブトキシカルボニル、t-ブチルジメチルシリルプロポキシカルボニルのような、ハロゲン若しくはトリC₁ - C₆ アルキルシリルで置換されてもよいC₂ - C₇ アルコキシカルボニル基；ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイル、2-フルオロベンゾイル、2-ブロモベンゾイル、2, 4-ジクロロベンゾイル、6-クロロ-1-ナフトイル、4-トルオイル、4-プロピルベンゾイル、4-t-ブチルベンゾイル、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、6-エチル-1-ナフトイル、4-アニソイル、4-プロポキシベンゾイル、4-t-ブトキシベンゾイル、6-エトキシ-1-ナフトイル、2-エトキシカルボニルベンゾイル、4-t-ブトキシカルボニルベンゾイル、6-メトキシカルボニル-1-ナフトイル、4-フェニルベンゾイル、4-フェニル-1-ナフトイル、6-1-ナフチルベンゾイル、4-ニトロベンゾイル、4-ニトロ-1-ナフトイルのような、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、ハロゲン、C₂ - C₇ アルコキシカルボニル、C₆ - C₁₀ アリール若しくはニトロで置換されてもよいC₇ - C₁₁ アリールカルボニル基；フタロイル、イソフタロイルのようなC₈ - C₁₂ アリールジカルボニル基；ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロビル、4-フェニルブチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような1乃至3個のC₆ - C₁₀ アリールで置換されたC₁ - C₆ アルキル基；ベンジルオキシカルボニル、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、9-アンスリルメチルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3, 5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、2, 4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ビフェニルイソプロピルオキシカルボニルのような、メトキシ、ハロゲン、ニトロ若しくはフェニルで置換されてもよいC₆ - C₁₀ アリールで置換されたC₂ - C₇ アルコキシカルボニル基；2-メチルフェニルスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、メチレン-2-スルホニル、2-メトキシベンゼンスルホニル、4-メトキシベンゼンスルホニル、4-メトキシ

50

21

-2, 6-ジメチルベンゼンスルホニルのような、メチル若しくはメトキシで置換されたC₆ - C₁₀アリールスルホニル基；フェニルアゾベンジルオキシカルボニル、2-メトキシフェニルアゾベンジルオキシカルボニル、3-メトキシフェニルアゾベンジルオキシカルボニル、4-メトキシフェニルアゾベンジルオキシカルボニルのような、メトキシで置換されてもよいフェニルアゾベンジルオキシカルボニル基；イソニコチルオキシカルボニル基；ニトロ基である。

【0044】アミノ基の保護基として、好適には、C₂ - C₇アルコキシカルボニル基またはメトキシ、ハロゲン、ニトロ若しくはフェニルで置換されてもよいC₆ - C₁₀アリールで置換されたC₂ - C₇アルキコキシカルボニル基であり、特に好適には、t-ブロキシカルボニル基またはベンジルオキシカルボニル基である。

【0045】イミノ基の保護基としては、好適には、メチル若しくはメトキシで置換されたC₆ - C₁₀アリールスルホニル基またはニトロ基であり、特に好適には、4-メチルフェニルスルホニル基またはニトロ基である。

【0046】A法は一般式(I)を有する化合物を製造する方法である。第A1工程は、一般式(X)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶媒中、一般式(VIII)を有する化合物またはその反応性誘導体(酸ハライド類、活性エステル類または混合酸無水物類)と一般式(IX)を有する化合物またはその酸付加塩(例えば、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩のような鉱産塩)を反応させる工程であり、ペプチド合成法における常法、例えば、酸ハライド法、活性エステル法、混合酸水物法または縮合法(好適には、混合酸無水物法)によって行われる。

【0047】酸ハライド法は、不活性溶媒中、化合物(VIII)をハロゲン化剤(例えば、チオニルクロリド、シェウ酸クロリド、五塩化リン等)と反応させ、酸ハライド類を製造し、その酸ハライド類と化合物(IX)またはその酸付加塩を、不活性溶媒中、塩基の存在下または非存在下(好適には存在下)、反応させることにより行われる。使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブロキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカバタンナトリウム、エチルメルカバタンナトリウムのようなメルカバタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、

22

N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機アミン類であり、好適には、有機アミン類(特に好適には、トリエチルアミン)である。

【0048】使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する物であれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインまたは石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類であり、好適にはアミド類(特に好適には、ジメチルホルムアミド)である。

【0049】反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、ハロゲン化剤と化合物(VIII)の反応および酸ハライド類と化合物(IX)またはその酸付加塩との反応とも、通常、-20°C乃至150°Cであり、好適には、ハロゲン化剤と化合物(VIII)との反応は-10°C乃至50°Cであり、酸ハライド類と化合物(I)X)またはその酸付加塩との反応は0°C乃至100°Cである。反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、両反応ともに、通常、30分間乃至80時間(好適には、1時間乃至48時間)である。

【0050】反応終了後、本工程の目的化合物(X)は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、または溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒(例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチル等)を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈澱またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0051】活性エステル法は、不活性溶媒中、化合物(VIII)と活性エステル化剤を反応させ、活性エステル類を製造した後、不活性溶媒中、化合物(IX)またはその酸付加塩と反応させることによって行われる。使用される活性エステル化剤は、例えば、N-ヒドロキシサクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカ

23

ルボキシミドのようなN-ヒドロキシ化合物；ジピリジルジスルフィドのようなジスルフィド化合物であり、活性エステル化反応は、ジシクロヘキシリカルボジミド、カルボニルジイミダゾール、トリフェニルホスフィンのような総合剤の存在下に好適に行われる。

【0052】使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する物であれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインまたは石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソブロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類であり、好適にはエーテル類（特に好適には、テトラヒドロフラン）またはアミド類（特に好適には、ジメチルホルムアミド）である。

【0053】反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、活性エステル化反応では、-70°C乃至150°C（好適には、-10°C乃至100°C）であり、活性エステル類と化合物（IX）またはその酸付加塩との反応では、-20°C乃至100°C（好適には、0°C乃至50°C）である。反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、両反応ともに、通常、30分間乃至80時間（好適には、1時間乃至48時間）である。

【0054】反応終了後、本工程の目的化合物（X）は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、または溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば、再結晶、再沈澱またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0055】混合酸無水物法は、不活性溶媒中、塩基存在下または非存在下（好適には、存在下）、化合物（VIII）と混合酸無水物化剤を反応させ、混合酸無水物類を製造した後、不活性溶媒中、混合酸無水物類と化合物（IX）またはその酸付加塩を反応させることにより行われる。使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物

10

20

30

40

50

24

アルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムセーブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカバタンナトリウム、エチルメルカバタンナトリウムのようなメルカバタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ビリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ビリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機アミン類であり、好適には有機アミン類（特に好適には、トリエチルアミン）である。

【0056】使用される混合酸無水物化剤は、例えば、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソブチルのような炭酸C₁-C₄アルキルハライド；ビパロイルクロリドのようなC₁-C₅アルカノイルハライド；ジエチルシアノリン酸、ジフェニルシアノリン酸のようなジC₁-C₄アルキル若しくはジC₆-C₁₄アリールシアノリン酸であり、好適には、ジC₁-C₄アルキル若しくはジC₆-C₁₄アリールシアノリン酸（特に好適には、ジエチルシアノリン酸）である。混合酸無水物類を製造する反応に於て使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解する物であれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロインまたは石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソブロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトンのようなケトン類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類であり、好適にはアミド類（特に好適には、ジメチルホルムアミド）である。

【0057】混合酸無水物類を製造する反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-50°C乃至100°C（好適には、-10°C乃至50°C）である。混合酸無水物類を製造する反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至24時間（好適には、30分間乃至16時間）である。

【0058】混合酸無水物類と化合物（IX）またはその酸付加塩との反応は、不活性溶媒中、塩基の存在下ま

25

たは非存在下（好適には、存在下）で行われ、使用される塩基および不活性溶媒は、前述された混合酸無水物類を製造する反応において使用されるものと同様である。

【0059】混合酸無水物類と化合物（IX）またはその酸付加塩の反応に於ける反応温度は、原料化合物、試薬等により異なるが、通常、-30°C乃至100°C（好適には、0°C乃至80°C）である。混合酸無水物類と化合物（IX）またはその酸付加塩の反応に於ける反応時間は、原料化合物、試薬、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至24時間（好適には、30分間乃至16時間）である。また、本反応において、ジC₁-C₄アルキルシアノリン酸またはジC₆-C₁₄アリールシアノリン酸を使用する場合には、塩基の存在下、化合物（VIII）と化合物（IX）を直接反応させることもできる。

【0060】反応終了後、本工程の目的化合物（X）は常法に従って反応混合物から採取される。例えば、反応終了後、溶媒を留去すること、または溶媒を留去した残渣に水を注ぎ、水と混和しない溶媒（例えば、ベンゼン、エーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、抽出した有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウム等で乾燥し、溶媒を留去することによって目的化合物が得られる。得られる目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱またはクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0061】縮合法は、不活性溶媒中、縮合剤存在下、化合物（VIII）と化合物（IX）またはその酸付加塩を直接反応させることによって行われる。使用される縮合剤は、例えば、ジシクロヘキシカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール；1-メチル-2-クロロ-1-ビリジニウムヨージドートリエチルアミンであり、好適には、ジシクロヘキシカルボジイミドである。本反応は、前記の活性エステル類を製造する反応と同様の条件下で行うことができる。

【0062】第A2工程は、一般式（I）を有する化合物を製造する工程で、化合物（X）のカルボキシ基、アミノ基およびイミノ基の保護基を除去することにより行われる。カルボキシ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。

【0063】カルボキシ基の保護基が、t-ブチル基またはC₂-C₇アルコキシメチル基である場合には、通常、不活性溶媒中、酸で処理することにより保護基を除去することができる。使用される酸は、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸のような無機酸、トリフルオロ酢酸のような有機酸を挙げることができ、好適には、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸またはトリフルオロ酢酸である。

【0064】使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定

10

20

30

40

50

26

はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエンまたはキシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；蠍酸、酢酸のような脂肪酸類；水；または水と上記溶媒との混合溶媒であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類または水と上記溶媒との混合溶媒であり、更に好適にはハロゲン化炭化水素類（特に好適には、メチレンクロリド）、エーテル類（特に好適には、テトラヒドロフランまたはジオキサン）、脂肪酸類（特に好適には、酢酸）または水と上記溶媒との混合溶媒である。

【0065】反応温度は、原料化合物、溶媒、使用される酸等により異なるが、通常、-10°C乃至150°C（好適には、0°C乃至60°C）である。反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される酸、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至20時間（好適には、10分間乃至5時間）である。

【0066】カルボキシ基の保護基が、C₁-C₆アルキル基またはC₆-C₁₀アリール基である場合には、通常、不活性溶媒中、塩基で処理することにより保護基を除去することができる。使われる塩基は、化合物の他の部分に影響を与えないものであれば特に限定はないが、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムt-ブトキシド、リチウムメトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ビリジン、4-(N, N-ジメチルアミノ)ビリジン、N, N-ジメチルアニリン、N, N-ジエチルアニリン、1, 5-ジアザビシクロ[4. 3. 0]ノナ-5-エン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン(DABCO)、

27

1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)のような有機アミン類であり、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に好適には、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム)、アルカリ金属水酸化物類(特に好適には、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム)、アルカリ金属アルコキシド類(特に好適には、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウム-セーブトキシド)または有機アミン類(特に好適には、ヒドラジンまたはメチルアミン)である。

【0067】使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、ブロバノール、イソブロバノール、ブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；水；水と上記溶媒との混合溶媒であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類または水と上記溶媒との混合溶媒であり、更に好適には、エーテル類(特に好適には、テトラヒドロフランまたはジオキサン)、アルコール類(特に好適には、メタノール、エタノール)または水と上記溶媒との混合溶媒である。

【0068】反応温度は、原料化合物、溶媒、使用される塩基等により異なるが、通常、-10°C乃至150°C(好適には、0°C乃至50°C)である。反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される塩基、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至20時間(好適には、1時間乃至5時間)である。

【0069】カルボキシ基の保護基が、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたC₁-C₆アルキル基、置換されてもよい1乃至3個のC₆-C₁₀アリール基で置換されたC₁-C₆アルキル基、または4-ビコリル基である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤(接触還元を含む。)または酸化剤を用いて保護基を除去することができる。カルボキシ基の保護基が、1乃至3個のハロゲン原子で置換されたC₁-C₆アルキル基である場合には、亜鉛-酢酸のような化学的還元により保護基を除去する方法が好適であり、カルボキシ基の保護基が、置換されてもよい1乃至3個のC₆-C₁₀アリール基で置換されたC₁-C₆アルキル基、または4-ビコリル基である場合には、接触還元または酸化剤を用いて保護基を除去する方法が好適である。

28

【0070】接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される不活性溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；トルエン、ベンゼン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール、ブロバノール、イソブロバノール、ブタノールのようなアルコール類；蟻酸、酢酸のような脂肪酸類；水；上記溶媒と水との混合溶媒を挙げることができ、好適には、エーテル類、アルコール類(特に好適には、メタノールまたはエタノール)、脂肪酸類(特に好適には、蟻酸または酢酸)、または上記溶媒と水との混合溶媒である。

【0071】使用される触媒としては、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネニッケル、酸化白金、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムであり、好適には、パラジウム-炭素またはラネニッケルである。圧力は、特に限定はないが、通常、1乃至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。反応温度は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤等により異なるが、通常、0°C乃至100°C(好適には、10°C乃至50°C)である。反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至24時間(好適には、30分間乃至8時間)である。

【0072】酸化剤による除去において、使用される不活性溶媒としては、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハロゲン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；水；これらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アミド類、スルホキシド類またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、アミド類(特に好適には、ヘキサメチルホスホトリアミド)、スルホキシド類(特に好適には、ジメチルスルホキシド)またはこれらの有機溶媒と水との混合溶媒である。

【0073】使用される酸化剤としては、酸化に使用される化合物であれば特に限定はないが、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウムのようなアルカリ金属過硫

29

酸塩、アンモニウムセリウムナイトレイト(CAN)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)であり、好適には、アンモニウムセリウムナイトレイト(CAN)または2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)である。反応温度は、原料化合物、溶媒、使用される酸化剤等により異なるが、通常、0°C乃至150°C(好適には、10°C乃至50°C)である。反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される酸化剤、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至24時間(好適には、30分乃至5時間)である。

【0074】アミノ基またはイミノ基の保護基の除去はその種類によって異なるが、一般に有機合成化学の技術において周知の方法によって以下の様に実施される。アミノ基またはイミノ基の保護基が、ホルミル、アセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 α -ブロトキシカルボニル、2-ブロモ- α -ブロトキシカルボニル、2,2-ジブロモ- α -ブロトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエトキシカルボニル、ベンゾイル、ベンジルオキシカルボニル、(1-フェニル)ベンジルオキシカルボニル、9-アンスリルメチルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-クロロベンジルオキシカルボニル、2,4-ジクロロベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルまたは4-ビフェニルイソプロピルオキシカルボニル基である場合には、不活性溶媒中、酸で処理することにより保護基を除去することができる。使用される酸は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸のような無機酸、トリフルオロ酢酸のような有機酸であり、好適には、塩酸、硫酸、臭化水素酸またはトリフルオロ酢酸であり、特に好適には、塩酸である。

【0075】使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハログン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；酢酸メチル、酢酸エチルのようなエステル類；メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；蟻酸、酢酸のような脂肪酸類；水；または水と上記溶媒との混合溶媒であり、好適には、ハロゲン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、脂肪酸類また

30

は水と上記溶媒との混合溶媒であり、更に好適には、ハロゲン化炭化水素類(特に好適には、メチレンクロリド)、エーテル類(特に好適には、テトラヒドロフランまたはジオキサン)、脂肪酸類(特に好適には、酢酸)または水若しくは水と上記溶媒との混合溶媒である。

【0076】反応温度は、原料化合物、溶媒、使用される酸等により異なるが、通常、-10°C乃至150°C(好適には、0°C乃至60°C)である。反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される酸、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至20時間(好適には、10分間乃至5時間)である。

【0077】アミノ基またはイミノ基の保護基が、ハロゲン若しくはC₁-C₆アルコキシで置換されてもよいC₁-C₇アルカノイル基、ハロゲン若しくはトリC₁-C₆アルキルシリルで置換されてもよいC₂-C₇アルコキシカルボニル基、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、ハロゲン、C₂-C₇アルコキシカルボニル、C₆-C₁₀アリール若しくはニトロで置換されてもよいC₁-C₁₁アリールカルボニル基若しくはC₈-C₁₂アリールジカルボニル基である場合には、通常、不活性溶媒中、塩基で処理することにより保護基を除去することができる。使用される塩基は、例えば、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩類；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属重炭酸塩類；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物類；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物類；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムエトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド類；メチルメルカプタンナトリウム、エチルメルカプタンナトリウムのようなメルカプタンアルカリ金属類；ヒドラジン、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン、4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジエチルアニリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.

2.2]オクタン(DABCO)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)のような有機アミン類であり、好適には、アルカリ金属炭酸塩類(特に好適には、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウム)、アルカリ金属水酸化物類(特に好適には、水酸化ナトリウムまたは水酸化カリウム)、アルカリ金属アルコキシド類(特に好適には、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドまたはカリウムエトキシド)または有機アミン類(特に好適には、ヒドラジンまたはメチルアミン)である。

【0078】使用される不活性溶媒は、反応を阻害せ

31

ず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハログン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；メタノール、エタノール、プロパンノール、イソプロパノール、ブタノールのようなアルコール類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルリン酸トリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；水；水と上記溶媒との混合溶媒であり、好適には、ハログン化炭化水素類、エーテル類、アルコール類、または水と上記溶媒との混合溶媒であり、更に好適には、エーテル類（特に好適には、テトラヒドロフランまたはジオキサン）、アルコール類（特に好適には、メタノール、エタノール）または水と上記溶媒との混合溶媒である。

【0079】反応温度は、原料化合物、溶媒、使用される塩基等により異なるが、通常、-10°C乃至150°C（好適には、0°C乃至50°C）である。反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される塩基、反応温度等により異なるが、通常、30分間乃至20時間（好適には、1時間乃至5時間）である。

【0080】尚、アミノ基またはイミノ基の保護基がセブトキシカルボニル基の場合には、不活性溶媒中、シリル化合物またはルイス酸と処理することによっても除去することができる。使用されるシリル化合物は、例えば、トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリリオダイド、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネットであり、使用されるルイス酸としては、例えば塩化アルミニウムを挙げることができる。使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハログン化炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；アセトニトリルのようなニトリル類であり、好適には、ハログン化炭化水素類（特に好適には、メチレンクロリド、クロロホルム）またはニトリル類（特に好適には、アセトニトリル）である。

【0081】反応温度は、原料化合物、試薬、溶媒等により異なるが、通常、-20°C乃至100°C（好適には、0°C乃至50°C）である。反応時間は、原料化合物、試薬、溶媒、反応温度等により異なるが、通常、10分間乃至10時間（好適には、30分間乃至3時間）

32

である。

【0082】アミノ基またはイミノ基の保護基が、1乃至3個のC₆-C₁₀アリールで置換されたC₁-C₆アルキル基、メトキシ、ハロゲン、ニトロ若しくはフェニルで置換されてもよいC₆-C₁₀アリールで置換されたC₂-C₇アルコキシカルボニル基、メトキシで置換されてもよいフェニルアゾベンジルオキシカルボニル基、イソニコチノイルオキシカルボニル基またはニトロ基である場合には、通常、不活性溶媒中、還元剤（接触還元を含む。）または酸化剤と接触させることにより、保護基を除去することができる。

【0083】接触還元による保護基の除去反応の場合において、使用される不活性溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、ヘキサン、ヘプタン、リグロイン、石油エーテルのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類；酢酸エチル、酢酸プロピルのようなエステル類；メタノール、エタノール、イソプロパノールのようなアルコール類；蟻酸、酢酸のような脂肪酸類；水；上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、アルコール類（特に好適には、メタノールまたはエタノール）または上記溶媒と水との混合溶媒である。

【0084】使用される触媒は、通常の接触還元反応に使用されるものであれば、特に限定はないが、例えば、パラジウム-炭素、ラネニッケル、酸化白金、ロジウム-酸化アルミニウム、トリフェニルホスフィン-塩化ロジウム、パラジウム-硫酸バリウムであり、好適には、パラジウム-炭素またはラネニッケルである。圧力は、特に限定はないが、通常1乃至10気圧で行なわれ、好適には1気圧である。反応温度は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤等により異なるが、通常、0°C乃至100°C（好適には、10°C乃至50°C）である。反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される還元剤、反応温度等により異なるが、通常、15分間乃至24時間（好適には、30分間乃至8時間）である。

【0085】酸化剤を用いて除去する方法において使用される不活性溶媒は、本反応に関与しないものであれば特に限定はないが、例えば、アセトンのようなケトン類；ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、四塩化炭素のようなハログン化炭化水素類；アセトニトリルのようなニトリル類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；ホルムアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド、スルホランのようなスルホキシド類；水；上記溶媒と水との混合溶媒であり、好適には、ケトン類、ハログン化炭化

50

33

水素類、ニトリル類、エーテル類、アミド類、スルホキシド類または上記溶媒と水との混合溶媒であり、更に好適には、ケトン類（特に好適には、アセトン）、ハロゲン化炭化水素類（特に好適には、メチレンクロリド）、ニトリル類（特に好適には、アセトニトリル）、アミド類（特に好適には、ヘキサメチルホスホロトリアミド）、スルホキシド類（特に好適には、ジメチルスルホキシド）または上記溶媒と水との混合溶媒である。

【0086】使用される酸化剤は、例えば、過硫酸カリウム、過硫酸ナトリウムのようなアルカリ金属過硫酸塩；アンモニウムセリウムナイトレイト(CAN)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)であり、好適には、アンモニウムセリウムナイトレイト(CAN)または2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-p-ベンゾキノン(DDQ)である。反応温度は、原料化合物、溶媒、使用される酸化剤等により異なるが、通常、0°C乃至150°C（好適には10°C乃至50°C）である。反応時間は、原料化合物、溶媒、使用される酸化剤、反応時間等により異なるが、通常、15分間乃至24時間（好適には、30分間乃至5時間）である。

【0087】アミノ基またはイミノ基の保護基が、メチルまたはメトキシで置換されてもよいフェニルスルホニル基である場合、不活性溶媒中、強酸で処理することにより除去することができる。使用される酸は、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸のような有機スルホン酸等の強酸を挙げることができ、好適には、メタンスルホン酸またはトリフルオロメタンスルホン酸である。使用される不活性溶媒は、反応を阻害せず、副反応の起こりにくいものであれば特に限定はないが、例えば、アニソール、チオアニソール、クレゾールのような芳香族炭化水素類を挙げることができ、好適には、アニソール、チオアニソールまたはクレゾールである。

【0088】反応温度は、原料化合物、溶媒、酸等により異なるが、通常、-10°C乃至150°C（好適には、0°C乃至60°C）である。反応時間は、原料化合物、溶媒、酸、反応温度等により異なるが、通常、5分間乃至20時間（好適には、10分間乃至5時間）である。

【0089】なお、前述されたカルボキシ基の保護基を除去する操作によって、アミノ基またはイミノ基の保護基が同時に除去されることもある。さらに、カルボキシ基の保護基の除去反応、アミノ基またはイミノ基の保護基の除去反応は、順不同で希望する除去反応を順次実施することができる。

【0090】反応終了後、本工程の目的化合物(I)は、常法に従って反応混合物から採取される。例えば、適宜不溶物を口別した後、析出してくる結晶を沪取する

34

ことまたは適宜不溶物を口別し、適宜、中和し、溶媒を留去した後、水を加え、酢酸エチルのような水不混性有機溶媒で抽出し、乾燥した後、抽出溶媒を留去することにより得ることができ、必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈澱またはカラムクロマトグラフィー等によつて更に精製することができる。

【0091】B法は、化合物(I)において、Aが式-NHCH₂CO-を有する基である化合物(Ia)を別途製造する方法である。第B1工程は、一般式(XI)

10 I)を有する化合物を製造する工程で、不活性溶媒中、一般式(XI)を有する化合物またはその反応性誘導体と一般式(IX)を有する化合物またはその酸付加塩を反応させることにより行われ、本工程は前記第A1工程と同様に行われる。

【0092】第B2工程は、一般式(XIII)を有する化合物を製造する工程で、化合物(XIII)のアミノ基の保護基であるR^bを除去することにより行われ、本工程は前記第A2工程のアミノ基の保護基を除去する方法と同様に行われる。

20 【0093】第B3工程は、化合物(X)においてAが式-NHCH₂CO-を有する基である化合物(Xa)を製造する工程で、不活性溶媒中、前記化合物(XII)と一般式(VIIIfa)を有する化合物を反応させることにより行われ、本工程は前記第A1工程と同様に行われる。

【0094】第B4工程は、一般式(Ia)を有する化合物を製造する工程で、前記化合物(Xa)のカルボキシ基、アミノ基およびイミノ基の保護基を除去することにより行われ、本工程は前記第A2工程と同様に行われる。

30 【0095】原料化合物(VIIIf)、(IX)および(XI)は、公知か、公知の方法またはそれに類似した方法に従って容易に製造される〔例えば、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサエティー、第59卷、第2532頁、1937年：J. Am. Chem. Soc., 59, 2532 (1937)、ブルティン・オブ・ザ・ケミカル・ソサエティー、第62卷、第3103頁、1981年：Bu 11. Chem. Soc. Jpn., 62, 3103 (1981)、プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユースエー、第69卷、第730頁、1972年：Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 69, 730 (1972)等〕。

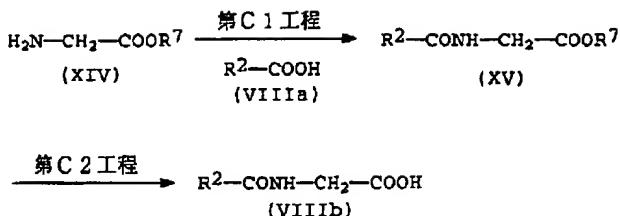
40 【0096】原料化合物(VIIIf)において、Aが式-NHCH₂CO-を有する基である化合物(VIIIfb)は、例えば、以下の方法によっても製造される。

【0097】

【化19】

35
C法

36



【0098】上記式中、 R^2 は前述したものと同意義を示し、 R^7 はカルボキシ基の保護基（前述されたものと同意義を示す。）を示す。

【0099】C法は、前記化合物（VIII）において、Aが式-NHCH₂COO-を有する基である化合物（VIIIB）を製造する方法である。第C1工程は、一般式（XV）を有する化合物を製造する工程で、不活性溶媒中、一般式（XIV）を有する化合物と化合物（VIIIA）を反応させることにより行われ、本工程は前記第A1工程と同様に行われる。

【0100】第C2工程は、化合物（VIIIB）を製造する工程で、化合物（XV）中のカルボキシ基の保護基である R^7 を除去することにより行われ、本工程は、前記第A2工程のカルボキシ基の保護基を除去する方法と同様に行われる。

【0101】原料化合物（XIV）は、公知か、公知の方法またはそれに類似した方法に従って容易に製造される〔例えば、ヘルベティカ・キミカ・アクタ、第36巻、第1109頁、1953年：Helv. Chim. Acta, 36, 1109(1953)等〕。

【0102】本発明の前記一般式（I）を有する化合物は、酸性pH領域において極めて溶解性が高く、かつ粘膜障害性が少ないとから、経鼻吸収促進剤として有用である。

【0103】本発明の前記一般式（I）を有する化合物を経鼻吸収促進剤として使用する場合には、それ自体あるいは適宜の薬理学的に許容される添加物等と混合し、経鼻投与用製剤とすることができます。

【0104】これらの添加物としては、例えば、賦形剤（例えば、乳糖、白糖、葡萄糖、マンニトール、ソルビトールのような糖誘導体；トウモロコシデンプン、パレ*

*イショデンプン、 α -澱粉、デキストリンのような澱粉誘導体；結晶セルロースのようなセルロース誘導体；アラビアゴム；デキストラン；ブルランのような有機系賦形剤；及び、軽質無水珪酸、合成珪酸アルミニウム、珪酸カルシウム、メタ珪酸アルミニ酸マグネシウムのような珪酸塩誘導体等を挙げることができる。）、防腐剤（メチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及び、ソルビン酸を挙げることができる。）、香味矯臭剤（例えば、通常使用される香料等を挙げることができる。）を挙げることができる。本発明の一般式（I）を有する化合物を有効成分とする経鼻吸収促進剤の必要濃度は、経鼻吸収させる薬物の必要吸収量、元来の吸収性等により異なるが、通常、1乃至20mg/mlであり、好適には5乃至10mg/mlである。

【0105】

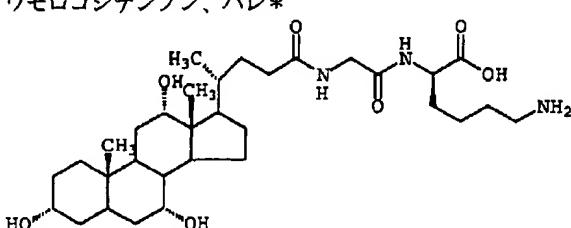
【実施例】以下に実施例および試験例を示し、本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定するものではない。

実施例1

6-アミノ-2-[4-(3 α , 7 α , 12 α -トリヒドロキシ-10 β , 13 β -ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル]ペントノイルアミノ]アセチルアミノ]ヘキサン酸（例示化合物番号：1-48）

【0106】

【化20】



【0107】2.0g(4.06ミリモル)のグリココール酸(1.5分子の結晶水を含む)を20mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、80mlのベンゼンを加え濃縮した後、真空ポンプを用いて60℃で3※50

※時間乾燥させた。得られた残渣を40mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、攪拌下、1.3g(4.06ミリモル)のNε-ベンジルオキシカルボニル-L-リジンメチルエステル塩酸塩、66.2mgのジ

37

エチルシアノリン酸および8.20mgのトリエチルアミンを加え、室温で一晩攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、4.0mlの水を加えた後、重炭酸ナトリウムを用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：塩化メチレン／メタノール=10/1）を用いて精製し、1.64gのアモルファス粉末を得た。前記アモルファス粉末を2.0mlのメタノールに溶解させ、3.4mlの1N-水酸化ナトリウムを加え、室温で2時間攪拌した。反応液を3.4mlの1N-塩酸を用いて中和した後、減圧濃縮し、1.00mlの酢酸エチルを加えて抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた後、減圧下、溶媒を留去して、1.58gのアモルファス粉末を得た。上記アモルファス粉末を1.00mlのメタノールに溶解させ、1.5gの10%パラジウム-炭素を加え、水素気流下、室温で3時間攪拌した。セライトを用いて反応液をろ過し、減圧下、溶媒を留去し、9.95.7mgの標記化合物を粉末として得た。

NMRスペクトル (ds-DMSO) δ ppm : 0.59(3H,s), 0.81(3H,s), 0.9-1.0(5H,m), 1.1-1.8(21H,m), 1.9-2.1(2H,m), 2.1-2.3(3H,m), 2.70(2H,t,J=7.3Hz), 3.1-3.3(4H,m), 3.6-3.7(3H,m), 3.8-3.9(2H,m), 4.0-4.3(4H,m), 7.46(1H,d,J=6.6Hz), 8.20(1H,t,J=5.8Hz)。

【0108】実施例2

6-アミノ-2-{[4-(3α,7α,12α-トリヒドロキシ-10β,13β-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)ペニタノイルアミノ]アセチルアミノ}ヘキサン酸（例示化合物番号：1-48）

25.0g(50.75ミリモル)のグリココール酸（1.5分子の結晶水を含む）を実施例1と同様に処理して脱水した。得られた残渣を5.00mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、攪拌下、20.65g(50.75ミリモル)のNε-ベンジルオキシカルボニル-L-リジンベンジルエステル塩酸塩、8.3gのジエチルシアノリン酸および1.03gのトリエチルアミンを加え、室温で一晩攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣を5.00mlの水を加えた後、重炭酸ナトリウムを用いて中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた後、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：塩化メチレン／メタノール=10/1）で精製し、24.0gのアモルファス粉末を得た。上記アモルファス粉末を1.00mlのメタノールに溶解させ、2.3gの10%パラジウム-炭素を加え、室温で5時間攪拌した。セライトを用いて反応液をろ過し、減圧下、溶媒を留去し、16.1gの標記化合物を粉末として得た。

38

簿層クロマトグラフィー（展開溶媒：塩化メチレン／メタノール=2/1）：Rf=0.14。

【0109】実施例3

6-アミノ-2-{[4-(3α,7α,12α-トリヒドロキシ-10β,13β-ジメチルヘキサデカヒドロシクロペンタ[a]フェナンスレン-17-イル)ペニタノイルアミノ]アセチルアミノ}ヘキサン酸（例示化合物番号：1-48）

1.22g(9ミリモル)のN-(t-ブトキシカルボニル)グリシンを6.0mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、氷冷攪拌下、2.8g(9ミリモル)のメチルNε-ベンジルオキシカルボニル-L-リジンメチルエステル塩酸塩、1.47gのジエチルシアノリン酸および1.82gのトリエチルアミンを加え、同温で30分攪拌した後、室温で16時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣に水を加え、重炭酸ナトリウムを用いて中和した後、酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗した後、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：塩化メチレン／メタノール=10/1）で分離精製し、3.2gの粉末を得た。

簿層クロマトグラフィー（展開溶媒：酢酸エチル）：Rf=0.8

上記粉末を5.0mlの4N-ジオキサン塩酸に溶解させ、9.0分攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、得られた残渣に5.0mlのベンゼンを加えた後、真空ポンプを用いて2回乾燥させた。得られた残渣を1.00mlのN,N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、氷冷攪拌下、

2.94g(7.2ミリモル)のコール酸、1.2gのジエチルシアノリン酸および1.5gのトリエチルアミンを加え、同温で30分攪拌した後、室温で16時間攪拌した。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣に1.00mlの水を加えた後、重炭酸ナトリウムを用いて中和し、酢酸エチルで抽出した後、水洗し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた。減圧下、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶剤：塩化メチレン／メタノール=10/1）で分離精製し、4.2gの残留物を得た。これを実施例1と同様

に、メタノールに溶解させ、3.4mlの1N-水酸化ナトリウムを加え攪拌した後、1N-塩酸を加え中和した。反応液を減圧下濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加えて攪拌した後、水洗し、硫酸マグネシウムを用いて乾燥させた後、減圧下、酢酸エチルを留去し、1.58gの残留物を得た。上記残留物をメタノールに溶解させ、10%パラジウム-炭素を加え、常法により室温で3時間攪拌した。セライトを用いて反応液をろ過し、減圧下、触媒を留去して、2.5gの標記化合物を得た。

【0110】試験例1

50 酸性pH領域における溶解性

(1) 500mgの実施例1の化合物に水を50ml加え、透明な水溶液を調製した後、適量の塩酸を添加して水溶液のpHを3に調製した。この水溶液を孔径0.2μmのメンブレンフィルターで済過した後、後述する条件の高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて実施例1の化合物を定量した。その結果、実施例1の化合物の水溶液中の濃度は、10.0mg/mlであった。ここに150mgのヒトカルシトニン(ペプチド研究所)を加えて緩やかに溶解させ、点鼻投与用の水溶液製剤を得た。この水溶液製剤は、1か月間室温において濁りを生ぜずに透明であった。水溶液製剤を調製してから1か月後、再び高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて実施例1の化合物を定量したところ、実施例1の化合物の水溶液製剤中の濃度は、10.0mg/mlであった。上記から、実施例1の化合物は、pH3の酸性水溶液に全量溶解していることが明らかになった。

HPLCの条件：カラム、ODP-50 6D [昭和電工(株)製]；移動相、蒸留水+アセトニトリル+トリフルオロ酢酸(60:40:0.05)；検出波長、210nm；流速、1.0mL/分；保持時間、約4.1分。

【0111】(2) 本発明の化合物の代わりに、500mgのグリココール酸ナトリウム(SIGMA社)を用いて上記(1)と同様に水溶液を調製した後、水溶液をpH3に調節するために適量の塩酸を添加したところ、析出物が見られた。1か月後、析出物をろ別した後、上記(1)と同様に、後述する条件の高速液体クロマトグラフィーを用いてグリココール酸ナトリウムを定量した結果、水溶液中のグリココール酸ナトリウムの濃度は、3mg/mlであった。

HPLCの条件：カラム、ODP-50 6D [昭和電工(株)製]；移動相、蒸留水+アセトニトリル+トリフルオロ酢酸(60:40:0.05)；検出波長、210nm；流速、1.0mL/分；保持時間、約5.4分

上記(1)および(2)の結果から、本発明の化合物は、酸性pH領域において、極めて溶解性が高いことが

明らかとなった。

【0112】試験例2

ラットの鼻腔投与における経鼻吸収促進作用

(1) 試験例1-(1)において調製された水溶液製剤50μlを、ペントバルビタール麻酔下、ラットの片鼻腔内に注入し、その後経時に頸動脈から血液を採取し、血液中のヒトカルシトニンの濃度を時間分解蛍光免疫測定法により測定した。血中濃度の投与後時間に対する曲線下面積を、静脈内投与時を100として比較し算出したところ、本点鼻投与からのヒトカルシトニンの生物学的利用率は4.5%であった。

【0113】(2) 本発明の化合物の代わりに、750mgのジメチル-β-シクロデキストリンおよび250mgのL-α-リゾフォスファチジルコリンを用いて、各々試験例1-(1)と同様に水溶液製剤を調製した。これらの水溶液製剤50μlを、ペントバルビタール麻酔下、ラットの片鼻腔内に注入し、上記試験例2-

(1)と同様に、本点鼻投与からのヒトカルシトニンの生物学的利用率を算出したところ、ジメチル-β-シクロデキストリンを用いた場合のヒトカルシトニンの生物学的利用率は3.0%であり、L-α-リゾフォスファチジルコリンを用いた場合のヒトカルシトニンの生物学的利用率は1.2%であった。

【0114】上記(1)および(2)の結果から、本発明の化合物を添加した場合のヒトカルシトニンの生物学的利用率は極めて高く、本発明の化合物が優れた吸収促進作用を有していることが明らかとなった。

【0115】試験例3

試験例1-(1)において調製された、実施例1の化合物を含有する水溶液製剤100μlをヒトの片鼻孔内に噴射投与したところ、刺激は軽微かつ一過性であり、約10分後には消失した。

【0116】

【発明の効果】本発明の前記一般式(I)を有する化合物は、酸性pH領域において極めて溶解性が高く、かつ粘膜障害性が少なく、経鼻吸収促進剤として有用である。

CLIPPEDIMAGE= JP411060594A

PAT-NO: JP411060594A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 11060594 A

TITLE: BILE ACID DERIVATIVE

PUBN-DATE: March 2, 1999

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

OKADA, JUNICHI

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

SANKYO CO LTD

COUNTRY

N/A

APPL-NO: JP09227895

APPL-DATE: August 25, 1997

INT-CL (IPC): C07J041/00;A61K009/00 ;A61K031/56

ABSTRACT:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide the subject new derivative consisting of a specific bile acid derivative, having extremely high solubility in a solvent of an acidic pH region, giving little damage on the mucosa and useful as a nasal absorbefacient to improve the absorbability of a physiologically active peptide for the treatment of diabetes, osteoporosis, etc.

SOLUTION: This new bile acid derivative is expressed by the formula R<SP>2</SP>-CO- A-R<SP>1</SP> [R<SP>1</SP> is a basic amino acid residue (the residue is bonded to A through nitrogen atom in the basic amino acid residue); R<SP>2</SP> is a group of the formula I (R<SP>3</SP> and R<SP>4</SP> are each H or OH) or the formula II; A is single bond or a group of the formula

NHCH<SB>2</SB>CO] (e.g.
2-amino-5-[N'-(4-(3,7,12-trihydroxy-10,13-
dimethylhexadecahydrocyclopenta [a]
phenanthren-17-yl)pentanoyl]
guanidino]pentanoic acid) and is useful e.g. as a nasal
absorbefacient. The
compound can be produced by reacting a glycine ester with a
compound of the
formula R<SP>2</SP>-COOH, removing the carboxyl protecting
group, reacting with
a basic amino acid ester and removing the protecting group.

COPYRIGHT: (C) 1999, JPO